

SOD1KO マウスを用いた肝障害の発症メカニズムの解明

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻 大谷研究室 米岡 由佳

生活習慣病の 1 つである脂肪肝は症状が悪化すると、脂肪性肝炎となり最終的には肝硬変、肝がんに至ることが知られている。近年、アルコール以外が原因となり引き起こされる“非アルコール性脂肪肝(NASH)”が注目されている。NASH は肝臓に脂肪が溜まることを第一のストレスとし、その状態に第二のストレスとして酸化ストレスがかかることで発症すると言われている。しかしその詳細なメカニズムは解明されていない。

抗酸化酵素の 1 つである Cu, Zn-スーパーオキシドディスムターゼ(SOD1)はスーパーオキシドを過酸化水素に代謝する酵素である。SOD1 をノックアウトしたマウス(KO)は脂肪肝となり肝硬変、肝がんへと移行して死亡することが知られている。本研究ではこのマウスの肝臓を解析し、野生型マウス(WT)や SOD1 のトランスジェニックマウス(Tg)と比較することで NASH による肝障害の発症メカニズムを①糖・脂質代謝、②コラーゲンによる肝線維化の二つのアプローチで解明することを目的とする。

①糖・脂質代謝：最初に脂肪酸合成経路および解糖系について検討した結果、KO 及び Tg では抑制されていることが示唆された。また Tg では糖新生が促進されていることも明らかとなった。グリコーゲンについて検討した結果、KO および Tg でグリコーゲン合成が亢進されていることが分かった。しかし合成経路の活性機序に違いが見られ、KO は酸化ストレスによって、Tg はインスリンによって合成経路が活性化され、グリコーゲン蓄積につながったと考えられた。

②コラーゲンによる肝線維化：肝線維化の原因となるコラーゲンについて検討した結果、KO 及び Tg でコラーゲン産生量が増加していることが示唆された。しかし、実際にコラーゲン蓄積が見られたのは KO のみであった。そこでコラーゲン分解酵素である Matrix metalloproteinase (MMP)について検討した結果、発現量は KO 及び Tg で増加していたが、酵素活性は Tg のみ上昇していることが明らかとなった。次に MMP の活性阻害因子である Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)について検討した結果、KO で発現量が増加していることが分かった。以上のことから KO では MMP の酵素活性が TIMP により阻害され、コラーゲンが分解されずに蓄積していることが示唆された。最後にコラーゲンは化学的に安定で様々な修飾を受けることから、その一つである糖化修飾について検討した。なぜなら KO では血糖値が高いことが知られており、高血糖であると亢進されるポリオール経路やメイラード反応により糖化反応生成物(AGE)の増加が考えられるからである。実際に AGE 受容体(RAGE)の発現量を測定した結果、KO において増加していることが分かった。さらに AGE の一種でコラーゲン特異的に結合する N ϵ -carboxymethyl arginine (CMA)について検討したところ、KO でのみ蓄積していることが分かった。このことから KO ではコラーゲンが糖化による修飾を受け、架橋することでさらに MMP による分解が阻害されている可能性がある。

以上のことをまとめると、①糖・脂質代謝の観点から KO、Tg とも発生機序は異なるが、グリコーゲンの蓄積が見られた。つまり SOD1 の発現量が増減に関わらず正常域をはずれると、グリコーゲン合成系に異常が現れることが明らかとなった。また②コラーゲンによる肝線維化の観点から、KO におけるコラーゲン蓄積の原因はコラーゲンの合成及び分解のバランスが崩れた結果であり、さらに糖化による分解系の阻害も関与していることが分かった。